

DISFUNÇÕES TEMPOROMANDIBULARES: ATUALIZAÇÃO FARMACOLÓGICA

TEMPOROMANDIBULAR DYSFUNCTIONS: PHARMACOLOGICAL UPDATE

Alyne Amorim de Araújo

Acadêmica de Odontologia da Faculdade de Odontologia da UFF

Larissa de Carvalho Azeredo

Acadêmica de Odontologia da Faculdade de Odontologia da UFF

Clarissa Costa Amaral

Acadêmica de Odontologia da Faculdade de Odontologia da UFF

Christina Gaspar Villela

Doutora e Mestre em Ciências, Professora de Farmacologia Geral e de Farmacologia Aplicada à Odontologia, no curso de graduação em Odontologia, da UFF.

Eduarda Lima Muniz de Carvalho

Acadêmica de Odontologia da Faculdade de Odontologia da UFF

Autor para correspondência:

Christina Gaspar Villela

Professora Associada, Departamento de Fisiologia e Farmacologia (MFL), Instituto Biomédico. Rua Professor Hernani Melo 101, Sala 207C, São Domingos, Niterói, Rio de Janeiro, 24210-130, Brasil. Telefone: (21) 2629-4001. cvillela@id.uff.br

Palavras-chave: Dor orofacial. Disfunções temporomandibulares. DTM. Atualização farmacológica.

Keywords: Orofacial pain. Temporomandibular dysfunctions. TMD. Pharmacological update.

Artigo de revisão

1. INTRODUÇÃO

As dores relacionadas com os distúrbios orofaciais (dores orofaciais) destacam-se dentre as formas mais comuns de dor crônica. Estima-se que 17 a 26% da população exibem algum tipo de dor orofacial, sendo 7 a 11% na sua forma crônica.

O termo “disfunções temporomandibulares” (DTM) é uma denominação genérica para um subgrupo de dores orofaciais que se caracteriza pelo largo espectro de sinais clínicos musculares e articulares, relacionados ao sistema estomatognático. A dor e/ou alterações funcionais manifestam-se através da tríade da DTM, caracterizada pela dor ou sensibilidade nos músculos da mastigação e na região da articulação

temporomandibular (ATM), ruídos articulares e limitação dos movimentos mandibulares (AHMAD, SCHIFFMAN 2016; DURHAM, NEWTON-JOHN et al., 2015). Depois da dor facial de origem odontogênica, as DTM representam uma das causas mais comuns de dores na boca e na face, tendo potencial para produzir dor persistente (crônica) e impacto significativo na saúde pública. Afeta principalmente a população brasileira feminina (30%), sendo a segunda condição mundial mais comum de dor musculoesquelética com caráter incapacitante, após a dor lombar crônica (AHMAD, SCHIFFMAN 2016; SCHIFFMAN, OHRBACH et al., 2014).

Os sintomas associados às DTM incluem otológicos, sinusite, ardor bucal, vertigens e zumbidos, além daqueles referidos em outras áreas que não a facial, tais como, no pescoço, nos membros superiores e na coluna vertebral (ZAKRZEWSKA, JENSEN 2017; DURHAM, NEWTON-JOHN et al., 2015). Estes sintomas foram introduzidos por COSTEN (1934) como “síndrome do ouvido e do seio nasal dependente de distúrbio na articulação” e incluíam 14 sintomas (Sintomas de Costen). Com o passar dos anos, a síndrome foi rebatizada para “disfunção dolorosa da articulação temporomandibular” e “disfunção dolorosa miofascial” quando, então, surgiram divergências quanto à origem da dor (muscular ou articular), e que deflagraram os critérios de diagnóstico RDC/TMD (Abreviatura do termo em inglês *Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders*), em 1992. Os RDC/TMD propõem fatores predisponentes, tais como sistêmicos, como na artrite reumatoide e na espondilite anquilosante, psicológicos e estruturais (DWORKIN, LERESCHE 1992). Os RDC/TMD foram aceitos pela comunidade orofacial e posteriormente atualizada para a versão DC/TMD (*Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders*), como resultado das pesquisas realizadas pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), pela Sociedade Internacional de Cefaleias (IHS) e pela Academia Americana de Dor Orofacial (AAOP) (ZAKRZEWSKA, JENSEN 2017; SCHIFFMAN, OHRBACH et al., 2014). A nova ferramenta DC/TMD para o diagnóstico das DTM encontra-se disponível no Instituto Nacional de Pesquisa Dental e Craniofacial, vinculado ao Instituto de Saúde dos Estados Unidos (NIH).

De acordo com os DC/TMD, os sintomas utilizados como critério de diagnóstico das DTM são três: *i)* fibromialgia, mais comum e caracterizada pelo desconforto ou dor nos músculos que controlam a função da mandíbula, do pescoço e da cintura escapular; *ii)* distúrbios internos da ATM, quando há deslocamentos do disco articular; e *iii)* doenças articulares degenerativas da ATM, as quais podem ocorrer na forma generalizada ou localizada, sendo a última mais comum e representada pela osteoartrite.

A origem e os sintomas das DTM vêm sendo estudados e apontam para disfunções com etiologia multifatorial. Seus sintomas podem ou não ser de fácil interpretação. Os primeiros incluem ruídos condilares, pontos de gatilho musculares, comprometimento da dimensão vertical de oclusão, ausência e migrações de dentes, alterações na oclusão dental, limitação e desvio na abertura bucal, movimentos mandibulares sem coordenação e luxação mandibular; enquanto os sintomas subjetivos são de difícil diagnóstico e incluem a perda da audição, alterações de equilíbrio postural, náuseas, fibromialgia e dor neuropática (DURHAM J, NEWTON-JOHN et al., 2015; GREENE, LASKIN 2014). Nas doenças articulares degenerativas da ATM é frequente a incidência de dor miofascial crônica, uma condição dolorosa que afeta a fáscia (tecido conjuntivo que reveste um conjunto de músculos) e caracterizada pela presença de pontos-gatilhos, secundário ao quadro de hiperatividade da musculatura mastigatória (“apertamento” e bruxismo), e de hipermobilidade articular do côndilo, com irradiação da dor para a musculatura mastigatória: masseter, temporal, pterigoideo medial e lateral. Portanto, a presença dos pontos-gatilhos é importante para o diagnóstico, não sendo necessária, na maioria dos casos, a indicação de exames de imagens ou laboratoriais (BALASUBRAMANIAM, KLASSER et al., 2014; GREENE, LASKIN 2014; KLASSER, BASSIUR et al., 2014).

Neste trabalho não abordaremos o tratamento odontológico das DTM, tampouco pretendemos apresentar um “guia farmacológico para a abordagem da dor nas DTM”, o que seria um equívoco por conta de sua etiologia multifatorial. Nosso objetivo é apresentar aos cirurgiões-dentistas e aos acadêmicos interessados, uma revisão sobre o racional farmacológico e mecanismo de ação dos principais fármacos empregados na

clínica odontológica para o tratamento da dor no espasmo muscular agudo, na fibromialgia e na dor miofascial crônica.

2. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Não existe um protocolo terapêutico consensual para o alívio da dor nas DTM (razões discutidas adiante). A opção por um protocolo terapêutico é delicada, exigindo do cirurgião-dentista a compreensão acerca de Farmacologia Básica e das etapas que regulamentam a liberação de fármacos para comercialização. Sendo assim, optamos por descrever o mecanismo de ação e sugerir a prescrição medicamentosa, segundo dois modelos protocolares: *i)* apresentado no I Simpósio de diagnóstico e tratamento das DTM, realizado na Faculdade de Odontologia de Piracicaba/Unicamp (RIZZATTI-BARBOSA, ANDRADE 2014) e, *ii)* adotado pela Academia Americana de Desordens Craniomandibulares (ALMEIDA, FONSECA et al., 2016). Ambos foram escolhidos por ocasião do seminário disciplinar de Farmacologia Geral, no curso de Odontologia da Universidade Federal Fluminense (UFF), e na elaboração do painel intitulado “Farmacoterapia aplicada à sintomatologia da disfunção temporomandibular”, apresentado na 54ª Jornada Fluminense de Odontologia Prof. Coelho e Souza, UFF, Niterói, RJ, em 2016.

2.1. CONTEXTUALIZAÇÃO

A escolha de um medicamento para o alívio da dor está diretamente relacionada à intensidade relatada pelo paciente. Vários medicamentos vêm sendo utilizados nos protocolos terapêuticos para o alívio dos sintomas dolorosos nas DTM. As principais classes farmacológicas e seus mecanismos de ação estão descritos na **Tabela 1** e incluem anestésico local, relaxantes musculares, analgésicos, anti-inflamatórios,

antidepressivos e ansiolíticos (FUCHS, WANNMACHER 2017; ALMEIDA, FONSECA et al., 2016; RIZZATTI-BARBOSA, ANDRADE 2014).

TABELA 1: Fármacos comumente empregados na clínica odontológica para o tratamento farmacológico das DTM e seus mecanismos de ação.

*FÁRMACOS	*MECANISMO DE AÇÃO
<p>ANALGÉSICOS NÃO OPIOIDES</p> <p>¹DIPIRONA ²PARACETAMOL ³CAPSAICINA</p>	<p>¹Mecanismo de ação ainda não determinado, porém propõem-se o bloqueio de canais de cálcio, a estimulação de receptores canabinoides e a ativação das vias serotoninérgicas e noradrenérgica descendentes.</p> <p>²A COX-3, outra isoforma da COX, foi sugerida como sendo a chave para desvendar o mistério do mecanismo de ação do paracetamol. Porém, evidências apontam para uma ação direta no sistema nervoso central (SNC), através da ativação da via serotoninérgica descendente.</p> <p>³Interage com o receptor de potencial transitório do tipo vaniloide 1 (TRPV1) presente em neurônios sensoriais de fibras C. O TRPV1 é um canal de cátion não seletivo controlado por ligante da família TRP, modulado por uma variedade de estímulos nocivos. A exposição crônica à capsaicina primeiramente estimula e, em seguida, dessensibiliza o canal para a capsaicina e diversos outros estímulos nocivos. A capsaicina também causa depleção local da substância P, um neuropeptídeo endógeno envolvido na percepção sensorial e na transmissão da dor.</p>
<p>ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES (AINEs)</p> <p>⁴NAPROXENO ⁵DICLOFENACO ⁶CELECOXIB ⁷NIMESULIDA</p>	<p>Atuam primariamente por meio da inibição do sistema enzimático de endoperóxido sintases, mais conhecido como ciclo-oxigenases (COX). Portanto, na síntese da PGG₂, da PGH₂ e dos eicosanoides: prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos. A COX-1 e a COX-2 diferem quanto à sensibilidade de inibição pelos AINEs. Assim, os AINEs podem ser: ^{4,5}inibidores não seletivos da COX; ⁶inibidores da COX-2; ⁷inibidores preferencialmente seletivos de COX-2.</p>

<p>ANALGÉSICOS OPIOIDES</p> <p>⁸CODEÍNA ⁹TRAMADOL</p>	<p>^{8,9}Agonistas dos receptores opioides da família μ, em nível medular e supramedular. Como consequência, inibem a liberação de transmissores nociceptivos (como a substância P e o glutamato) pelos terminais pré-sinápticos da medula espinal e tronco encefálico e, diminuem os efeitos pós-sinápticos desses transmissores. ⁹Também é um inibidor de recaptação da noradrenalina e da serotonina.</p>
<p>ANESTÉSICO LOCAL (AL)</p> <p>LIDOCAÍNA</p>	<p>O mecanismo de ação baseia-se na "teoria do receptor específico", segundo a qual o AL, na sua forma não ionizada, atravessa a membrana do axônio e penetra na célula nervosa. No interior da célula nervosa, a molécula se liga a receptores específicos nos canais de sódio, reduzindo ou impedindo a entrada de íon na célula. Isso resulta no bloqueio da condução nervosa e, conseqüentemente, na percepção da dor.</p>
<p>RELAXANTES MUSCULARES</p> <p>¹⁰TIZANIDINA ¹¹CICLOBENZAPRINA</p>	<p>¹⁰Seu principal local de ação é a medula espinal (SNC), através da estimulação de receptores alfa-2 pré-sinápticos que resultam na inibição da liberação do aminoácido excitatório glutamato. A transmissão do sinal aos interneurônios espinhais responsáveis pelo tônus muscular excessivo é, então, inibida e o tônus muscular é reduzido. Adicionalmente à propriedade miorrelaxante, a tizanidina também exerce efeito analgésico central moderado. Produz sonolência. ¹¹Não atua na junção neuromuscular ou diretamente na musculatura esquelética. Seus efeitos refletem a ação sobre receptor de histamina (H_1). Suprime o espasmo do músculo esquelético de origem local sem interferir com a função muscular; reduz a atividade motora tônica, influenciando os neurônios motores alfa e gama.</p>
<p>ANTI-INFLAMATÓRIOS ESTEROIDAIIS (GLICOCORTICOIDES)</p> <p>HIDROCORTISONA METILPREDNISOLONA BETAMETASONA</p>	<p>Ligam-se ao receptor citoplasmático e desencadeiam seus efeitos, por apresentarem uma estrutura química muito parecida com a do hormônio endógeno (cortisol). O complexo glicocorticoide-receptor (GR) é translocado para o núcleo, ligando-se em sequências específicas do DNA, denominadas elementos de resposta aos glicocorticoides (GRE), dentro da região promotora de genes específicos. A interação GR-GRE resulta em mecanismos genômicos de transativação (ex.: síntese da anexina-1, que inibe a PLA_2, bloqueando a liberação do ácido araquidônico e sua subsequente conversão em eicosanoides) e de transrepressão (ex.: interação GR-GRE com a proteína corepressora IκB, que inibe a transcrição dos genes da COX-2 e das citocinas inflamatórias: IL-1, IL-2, IL-6 e TNFα). Os mecanismos não genômicos não serão abordados aqui, mas relacionam-se aos efeitos adversos como consequência do uso crônico.</p>
<p>ANTIDEPRESSIVO TRICÍCLICO (ADT)</p>	<p>Aumenta a disponibilidade de noradrenalina e a serotonina na fenda sináptica, através da inibição da</p>

AMITRIPTILINA	recaptação destas aminas pelos receptores pré-sinápticos. O uso prolongado dos ADT, tais como a amitriptilina, diminui o número de receptores pré-sinápticos α_2 , interferindo, portanto, na neurotransmissão noradrenérgica. Este mecanismo de ação poderia explicar a dissociação dos efeitos analgésicos e antidepressivos, observados na clínica.
ANSIOLÍTICOS BENZODIAZEPÍNICOS (BZD) DIAZEPAM CLONAZEPAM	Os BZDs são ansiolíticos que se ligam e potencializam a ação gabaérgica no complexo receptor GABA (ácido gama-amino butírico)/canal de cloretos (Cl ⁻), favorecendo a hiperpolarização celular através do aumento de influxo de ânion para dentro das células e, resultando na diminuição da propagação de impulsos excitatórios.

*Quando há mais de um mecanismo de ação para explicar a ação do fármaco, a numeração em sobrescrito no fármaco (1ª coluna) correlaciona-se com seu mecanismo de ação (2ª coluna).

Em geral, analgésico não opioide e anti-inflamatório não esteroide, como a DIPIRONA e o NAPROXENO (Tab. 1) são indicados para a melhora de dores de intensidades leves a moderadas, enquanto que os analgésicos opioides, como o TRAMADOL e a CODEÍNA (Tab. 1), são indicados para a abordagem da dor de intensidade moderada a intensa e que não respondam aos analgésicos não opioides. Os opioides são eficazes no controle da dor crônica, contudo o risco de tolerância e de dependência física são fatores limitantes ao uso prolongado. Neste contexto, é importante ressaltar que a farmacoterapia, mesmo que eficaz, quando prolongada poderá produzir efeitos adversos clinicamente significativos (FUCHS, WANNMACHER 2017).

O cirurgião-dentista deve estar ciente que o protocolo a ser utilizado é de competência e responsabilidade exclusiva do mesmo, uma vez que, até o presente, não há um protocolo terapêutico reconhecidamente efetivo na abordagem farmacológica das DTM. A razão para a ausência de um protocolo consensual está atrelada ao conhecimento das etapas que regularizam a comercialização de um medicamento.

Todo medicamento a ser lançado no mercado passa, inicialmente, por diversas pesquisas e testes até ser aprovado pelo órgão normativo do país de origem do fabricante. Nos EUA, por exemplo, quem regulamenta e autoriza a venda de produtos farmacêuticos é o FDA (Abreviatura do termo em inglês: *Food and Drug Administration*), enquanto no Brasil é a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância

Sanitária), vinculada ao Ministério da Saúde. O processo de regulamentação é longo, rigoroso e custa muito caro para as indústrias farmacêuticas. O desenho do protocolo e a documentação clínica dos estudos devem seguir as recomendações dos órgãos normativos e de vigilância de medicamentos do país, para que os resultados possam ser considerados válidos para a aprovação do produto. Um novo produto só é levado à experimentação em seres humanos depois de conhecidos seus aspectos químicos, farmacológicos, mecanismos de ação e toxicidade em ensaios pré-clínicos, *in vitro* ou em modelos experimentais quando disponíveis. Os estudos são conduzidos comparando-se com um grupo controle. Diferente dos estudos observacionais em que o pesquisador não interfere na exposição, nesses estudos o pesquisador planeja e intervém ativamente nos fatores que influenciam a amostra, minimizando assim a influência dos fatores de incongruência. A alocação dos sujeitos de pesquisa pode ser de forma aleatória, os chamados RCT (Abreviatura do termo em inglês: *Randomized Controlled Trial*), ou não aleatória. Nos RCTs, um tratamento ou procedimento pode ser comparado a nenhum tratamento, a uma terapêutica semelhante (*head-to-head trials*) com um placebo ou a uma norma preexistente de acompanhamento. Nos RCTs que incluem placebo, para que um fármaco seja colocado à venda, o “fármaco teste” precisa superar o desempenho do placebo com uma margem significativa (OLIVEIRA, PARENTE 2010).

A FDA não deliberou nenhum protocolo para o tratamento dos sintomas dolorosos nas DTM por conta da escassez de RCTs que incluam resultados com placebos (GREENE, LASKIN 2014). No Brasil, a ANVISA não tem uma norma específica, mas indica a consulta ao bulário eletrônico¹ do fármaco, como forma de acesso às suas indicações terapêuticas.

Outro ponto que deve ser considerado pelo cirurgião-dentista é que muitos medicamentos prescritos aos pacientes com DTM são de uso *off label*, portanto não indicados na bula. Um bom exemplo na Odontologia é o uso da toxina botulínica (BOTOX®), um parassimpaticolítico produzido a partir de uma toxina da bactéria *Clostridium botulinum*. A literatura “sugere” que injeções de toxina botulínica possam

¹ Bulário eletrônico. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Jul. 2017.

ser úteis no alívio da dor de pacientes com bruxismo e DTM. O racional farmacológico está associado à inibição da liberação de CGRP (Abreviatura do termo em inglês: *Calcitonin gene-related peptide*) e da substância P, neuropeptídeos associados à sensação dolorosa (DE LA TORRE CANALES et al., 2017). Porém, de acordo com o bulário eletrônico da ANVISA, não há indicação da toxina botulínica para essas duas condições dolorosas.

Enfim, até aqui podemos concluir que no tratamento farmacológico dos sintomas dolorosos nas DTM é fundamental um bom estudo semiológico, pois permitirá ao cirurgião-dentista presumir o prognóstico e a prescrição adequada, uma vez que os sinais e os sintomas poderão variar de um simples desconforto até uma dor intensa. Além disto, a intensidade da dor descrita pelo paciente influirá diretamente na escolha da classe farmacológica adequada, no período de utilização e nos eventuais efeitos adversos (DURHAM, NEWTON-JOHN et al., 2015).

2.2. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO ESPASMO MUSCULAR AGUDO E DA FIBROMIALGIA

O espasmo muscular agudo nada mais é do que uma contração muscular, súbita e involuntária, mantida por algum tempo. O músculo é encurtado, sendo que a dor aguda se manifesta quando ele é estendido. Assim, a abordagem farmacológica do espasmo agudo pode ser alcançada pelo bloqueio anestésico de diagnóstico, feito no músculo com espasmo. O bloqueio anestésico poderá ser alcançado pela infiltração de 1 ml de solução de LIDOCAÍNA 2% (Tab.1: Anestésico local), sem vasoconstritor, no músculo envolvido. A DIPIRONA (Tab. 1: Analgésicos não opioides) é indicada, como terapia complementar, na dose de 500 mg a 1g, a cada 4 horas, por via oral (RIZZATTI-BARBOSA, ANDRADE 2014). Em alguns países da Europa, da África e das Américas Central e do Sul, incluindo o Brasil, a DIPIRONA é um dos analgésicos mais populares, disponível de compra isenta de prescrição. Uma razão para a grande aceitação por parte da população é a não recomendação, pela Sociedade de Cardiologia Europeia, ao uso dos AINES para pacientes com doenças cardiovasculares. O risco de

complicações cardiovasculares atrelado ao uso de AINEs não seletivos pode estar relacionado à extensão da inibição da COX-2 por esses fármacos. Quanto mais alto o nível de inibição da COX-2 e, conseqüentemente, mais baixo nível de inibição da COX-1, maior parece ser o risco de eventos cardiovasculares trombóticos como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Isto poderia explicar o baixo risco cardiovascular do naproxeno, que bloqueia completamente a COX-1 e, portanto, com efeitos antiagregantes plaquetários que reduzem eventos cardiovasculares. Portanto, o risco de eventos cardiovasculares associados ao uso dos AINEs tem sido apontado como justificativa para o aumento em 3 vezes no consumo diário da DIPIRONA, em países como a Alemanha. Em contrapartida, nos EUA e no Reino Unido, a DIPIRONA foi banida, devido à ocorrência de reações alérgicas graves (como edema de glote e anafilaxia) e idiossincrásicas (agranulocitose potencialmente fatal). O caso é polêmico, uma vez que a DIPIRONA foi criada na Alemanha (onde a venda é permitida), enquanto seu concorrente, o PARACETAMOL (Tab. 1: Analgésicos não opioides), por empresas americanas (FUCHS, WANNMACHER 2017).

A abordagem farmacológica do espasmo muscular agudo inclui a indicação de relaxantes musculares (RIZZATTI-BARBOSA, ANDRADE 2014). A TIZANIDINA (Tab. 1: Relaxantes musculares) poderá ser indicada para a administração oral noturna (pois produz sonolência!) na dose de 2 mg, com aumento gradual até 4 mg, não excedendo a dose máxima de 8 mg. Outra opção é a indicação da CICLOBENZAPRINA (Tab. 1: Relaxantes musculares), por via oral, na dose de 20 mg, a cada 12 horas, com aumento gradual até 40 mg, não excedendo a dose máxima de 60 mg. Porém devido à sua ação atropínica, produz xerostomia contribuindo para o desenvolvimento de cáries, doenças periodontais e candidíase oral. Apesar de associado à xerostomia, este último vem sendo utilizado com sucesso na diminuição da dor muscular nas DTM. Há, contudo, relatos de “síndrome serotoninérgica” quando a CICLOBENZAPRINA é administrada com os seguintes medicamentos: inibidores da recaptção de serotonina, antidepressivos tricíclicos, buspirona, meperidina, tramadol, medicamentos inibidores da monoaminoxidase, bupropiona e verapamil. Os sinais desta síndrome incluem alterações no estado mental (agitação, alucinações), aumento da

frequência cardíaca, alterações da pressão sanguínea, tremores, rigidez, náuseas, vômitos, diarreia ou convulsões. Portanto, se esses sintomas e sinais surgirem, o relaxante muscular deverá ser descontinuado imediatamente por conta destas interações medicamentosas, potencialmente fatais (HÄGGMAN-HENRIKSONB, ALSTERGREN et al., 2017).

A fibromialgia é uma síndrome reumática não articular, caracterizada por dor musculoesquelética difusa, crônica e presença de múltiplas regiões dolorosas (*tender points*), especialmente no esqueleto axial. Sua etiologia é desconhecida, apresentando-se de formas variadas nos diferentes pacientes e, por consequência, como síndrome – síndrome da fibromialgia. Sabe-se que exercícios e atividades físicas inadequadas podem sobrecarregar os músculos levando à dor. Ansiedade e depressão também podem contribuir para a tensão muscular. (GREENE, LASKIN 2014). Entre os sintomas mais comuns associados à síndrome, citam-se fadiga, distúrbios do sono, rigidez matinal, ansiedade e depressão (FRAGA, SANTOS et al., 2011). Uma característica da fibromialgia é a sensação dolorosa não apenas no local de origem, mas também à distância. É descrita pelo paciente como irradiada, o que permite o diagnóstico pelo cirurgião-dentista (RIZZATTI-BARBOSA, ANDRADE 2014). Do que foi exposto, conclui-se que o tratamento farmacológico incluirá medicamentos que têm como alvo o próprio músculo (relaxante muscular) e o SNC (ansiolíticos e antidepressivos discutidos no item 2.2).

Recentemente, o analgésico não opioide CAPSAICINA (Tab. 1) foi incluído na clínica odontológica, para alívio da dor. Este fitoquímico está presente na pimenta vermelha, no Tabasco® e nos frutos de árvores do gênero *Capsicum*, sendo responsável pela sensação de queimação na mucosa. Além do alívio da dor, apresenta propriedades funcionais na dissolução de coágulos e de muco dos pulmões (expectorante e descongestionante), de indução da termogênese (efeito de transformar parte das calorias dos alimentos em calor), além de antioxidante e antibacteriano. A ação analgésica dar-se-á através da modulação da atividade do receptor de potencial transitório do tipo vaniloide 1 (TRPV1), envolvido na codificação e transmissão do estímulo doloroso (HÄGGMAN-HENRIKSON, ALSTERGREN et al., 2017). A exposição crônica de

CAPSAICINA causa depleção local da substância P das fibras aferentes periféricas, envolvidas na transmissão da dor. A aplicação tópica de 0,025 a 0,075% de CAPSAICINA (creme) nas áreas doloridas, de 3 a 4 vezes ao dia, leva ao trofismo alterado de pequenas fibras nervosas, bem como, às alterações no número de receptores TRPV-1 distribuídos na mucosa oral (AZZI, CROVERI et al., 2017). Nas primeiras vezes em que se aplica o creme, ocorre a sensação de calor, que diminui com o uso frequente.

Outra conduta na abordagem farmacológica da fibromialgia é a indicação de DIPIRONA (Tab. 1: Analgésicos não opioides) na mesma dosagem utilizada para o alívio da dor no espasmo agudo. Na impossibilidade do uso da DIPIRONA, quer por seu histórico de problemas sanguíneos como anemia aplástica e agranulocitose, quer por reações dermatológicas e distúrbios gastrointestinais, pode-se indicar de 500 a 1000 mg/dia de PARACETAMOL (Tab. 1: Analgésicos não opioides). Este último é um antitérmico amplamente usado no mundo; conseqüentemente, está frequentemente associado à intoxicação medicamentosa grave. Por conta do risco de intoxicação, o FDA mudou a recomendação de dose máxima diária de 4 g para 3,25g (FUCHS, WANNMACHER 2017).

Os opioides isolados ou em associação com analgésicos são indicados especialmente quando os anti-inflamatórios estão contraindicados, porém, seu uso é controverso e geralmente não recomendado, por conta do elevado risco de tolerância, de dependência e dos efeitos adversos graves. Nos casos de dor de intensidade moderada à severa, o cirurgião-dentista poderá prescrever CODEÍNA (Tab. 1: Analgésicos opioides) em associação com PARACETAMOL na dose de 500 mg + 30 mg, respectivamente, a cada 12h; ou TRAMADOL (Tab.1: Analgésicos opioides), de 50 a 100 mg a cada 4 h, obedecendo a dose diária máxima de 400 mg. Contudo, apesar de incluídos em alguns protocolos terapêuticos para o manuseio da dor na clínica odontológica, não há estudos científicos que suportem a indicação de opioides na fibromialgia (ALMEIDA, FONSECA et al., 2016).

Os AINEs são frequentemente utilizados pelos pacientes com fibromialgia, apesar de não terem eficácia comprovada em curto prazo. A popularidade destes medicamentos

provavelmente reflete a pronta disponibilidade nas gôndolas das farmácias e o fato dos pacientes sentirem-se confortáveis em usá-los sem a autorização do médico.

2.3. NAS DOENÇAS ARTICULARES DEGENERATIVAS DA ATM

Os processos degenerativos que afetam a ATM são condições patológicas de origem multifatorial e indefinida. Apesar de existirem diversas patologias capazes de levar à degradação tecidual, a osteoartrite associada aos desarranjos internos é a forma mais comum. A osteoartrite é a forma mais comum de artrite que afeta o esqueleto humano e está relacionada com o aumento de carga mecânica, tensão e traumatismos das articulações. É uma doença degenerativa focal, crônica e não inflamatória, que afeta primariamente a cartilagem de articulações sinoviais, estando associada a processos de remodelação do osso subcondral e envolvimento do tecido sinovial (DE BONT, STEGENGA, 1993). A osteoartrite que afeta a ATM encontra-se classificada entre as doenças articulares degenerativas, as quais podem ocorrer na forma generalizada ou localizada, sendo esta última a mais comum. Como consequência da doença degenerativa, podem surgir processos secundários em estruturas adjacentes, caracterizados por incongruências mecânicas localizadas, que interferem com os movimentos suaves naturais da ATM. Os deslocamentos do disco articular para anterior constituem um quadro frequentemente associado às degenerações.

Para o tratamento farmacológico da dor na ATM, embora os RCT não sustentem o uso da maioria dos AINEs, um RCT duplo-cego comparou os efeitos de 1000 mg de NAPROXENO/dia (Tab. 1), administrados por 6 semanas em pacientes com dor resultante do deslocamento de disco, com os efeitos de 200 mg de CELECOXIB/dia (Tab. 1) e placebo. Os escores de dor entre 3 e 6 semanas diminuíram significativamente no grupo NAPROXENO comparado com o placebo e o CELECOXIB (TA, DIONNE 2004).

Em relação aos glicocorticoides, as injeções intra-articulares utilizadas no tratamento de doenças articulares degenerativas da ATM foram muito usadas no passado, quando não havia um adequado conhecimento dos efeitos provocados, tais

como o risco de ocorrer destruição da cartilagem articular e complicações infecciosas. Atualmente, as indicações dos glicocorticoides estão bem restritas na abordagem da dor orofacial. Nos casos de dor não responsiva a nenhum tratamento farmacológico, bem como na desativação de pontos-gatilho, o cirurgião-dentista poderá recorrer a uma injeção de 40 mg de ACETATO DE HIDROCORTISONA ou METILPREDNISOLONA (Tab. 1: Glicocorticoides) nos pontos-gatilho. Entretanto, estão contraindicadas as injeções intra-articulares de glicocorticoides quando o paciente fizer uso de anticoagulantes ou apresentar distúrbios na coagulação, infecções locais ou sistêmicas ou alergia aos agentes injetados (ALMEIDA, FONSECA et al., 2016). No tratamento das seguintes condições: deslocamento agudo e crônico do disco com redução e sem redução; osteoartrose; osteoartrite e doença articular degenerativa recomenda-se as injeções intra-articulares de HIALURONATO DE SÓDIO² (GREENE, LASKIN 2014). O ácido hialurônico (AH) é um glicosaminoglicano de cadeia linear, hidrofílico, poli-iônico de elevado peso molecular. É encontrado na matriz extracelular de diversos tecidos conjuntivos, incluindo a cartilagem articular e líquido sinovial. Em condições patológicas, há um aumento da síntese de proteoglicanos, bem como da produção de metaloproteinases (MP). Estas atuam sobre o colágeno e os proteoglicanos, enfraquecendo conseqüentemente a matriz de cartilagem articular. Há, portanto, fragmentos de colágeno e proteoglicanos, além de leucotrienos e citocinas dispersos no fluido articular. Isso gera uma resposta inflamatória na membrana sinovial e no ligamento capsular, que leva a uma limitação de movimento articular, podendo ou não ser seguida de dor. A viscosuplementação da ATM com HIALURONATO DE SÓDIO elimina ou diminui a dor proporcionando ganho funcional articular e melhora a qualidade e a quantidade do líquido sinovial (GREENE, LASKIN 2014).

Na dor miofascial crônica, os AINEs tópicos, principalmente o DICLOFENACO (Tab.1: AINEs), foram significativamente mais eficazes do que o placebo na redução da dor musculoesquelética crônica, lembrando que os AINEs tópicos produzem menos

² Ministério da Saúde. HIALURONATO DE SÓDIO. Disponível em: file:///C:/Users/Christina/Downloads/hialuronato_de_sodio__atualizada_em_15-10-2013.pdf Jul. 2017.

efeitos adversos comparados aos de administração oral (BORG-STEIN, LACCARINO 2014).

Com base em RCTs que avaliaram os efeitos dos antidepressivos tricíclicos (ADT) no tratamento da dor orofacial crônica associada às DTM, recomendam-se especialmente a AMITRIPTILINA (Tab. 1), que exerce efeito analgésico independentemente do efeito antidepressivo (RIZZATTI-BARBOSA, ANDRADE 2014; BORG-STEIN, LACCARINO 2014). Em um desses estudos, vinte voluntárias apresentando dor crônica da ATM foram divididas em dois grupos. No primeiro grupo, foram utilizados 25 mg/dia de AMITRIPTILINA (noturna) por 14 dias, confrontando-se com o segundo grupo (placebo). A intensidade da dor foi avaliada diariamente, empregando-se uma escala analógica visual. Os resultados revelaram uma significativa redução da dor e do desconforto no grupo que utilizou AMITRIPTILINA (75%) comparados ao placebo (28%), demonstrando sua eficácia analgésica, sem a ocorrência dos efeitos adversos comuns relacionados às propriedades anticolinérgicas dos ADT como sonolência, confusão mental, boca seca e retenção urinária, (RIZZATTI-BARBOSA, ANDRADE 2014). Nos ensaios em que a dor crônica e a depressão coexistiram, os pacientes que fizeram uso de AMITRIPTILINA obtiveram alívio de ambos os distúrbios (GREENE, LASKIN 2014).

O DIAZEPAN e o CLONAZEPAM (Tab. 1: BZD) são os ansiolíticos mais utilizados nas DTM e muitas vezes integrados ao tratamento da dor miofascial crônica, por seus efeitos como relaxante muscular, e também por sua ação em sintomas frequentemente associados a esta síndrome como a ansiedade e a alteração do padrão de sono (ALMEIDA, FONSECA et al., 2016). Entretanto, crianças e idosos podem apresentar o chamado “efeito paradoxal”, caracterizado por excitação, agressividade e irritabilidade, mesmo em baixas doses (FUCHS, WANNMACHER 2017). Recentemente, um estudo de meta-análise apontou resultados promissores da associação do benzodiazepínico CLONAZEPAM com o analgésico não opioide CAPSAICINA (Tab. 1) no tratamento da dor na síndrome da boca ardente, síndrome caracterizada, essencialmente, por sintoma de queimação na mucosa oral (HÄGGMAN-HENRIKSON, ALSTERGREN et al., 2017).

Os distúrbios inflamatórios da ATM são condições capsulares e sinoviais que têm a dor articular (artralgia) como sintoma mais evidente (RIZZATTI-BARBOSA, ANDRADE 2014). Diferentes intervenções terapêuticas têm sido propostas para a abordagem dessas disfunções: tratamentos conservadores (terapia cognitivo/comportamental, farmacológico, fisioterápicos, goteiras oclusais estabilizadoras e reposicionadoras), minimamente invasivos (infiltrações de HIALURONATO DE SÓDIO, de glicocorticoides, artrocentese e artroscopia) e invasivos (artroplastia, artrotomia) (ALMEIDA, FONSECA et al., 2016). Os distúrbios inflamatórios localizados da ATM normalmente respondem muito bem às terapias locais (eliminação da causa em combinação com a aplicação de calor úmido, movimentos suaves e repouso), dispensando o uso de analgésicos ou AINES (RIZZATTI-BARBOSA, ANDRADE 2014).

A sinovite ocorre em pacientes com artrite reumatoide e, secundariamente, por extensão, a outra artropatia da ATM. O tratamento básico deste distúrbio, além das medidas fisioterápicas e da dieta líquida, inclui o emprego de anti-inflamatórios, uma vez que foram identificados mediadores pró-inflamatórios associados à inflamação no líquido sinovial de ATM disfuncionadas, tais como: o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α); interleucina-1beta, interleucina-6 e interleucina-8 (IL-1 β , IL-6, IL-8); interferon gama (IFN- γ); prostaglandina E2 (PGE2); leucotrieno B4 (LTB4); proteína quimioatrativa para monócito 1 (MCP-1); fator de crescimento endotelial vascular (VEGF); enzima cicloxigenase 2 (COX-2); metaloproteinases de matriz (MMP); desintegrina e metaloproteinases com domínios trombospondina (ADAMTS) (GREENE, LASKIN 2014). Nesses casos, a estratégia terapêutica mais apropriada baseia-se na administração do glicocorticoide BETAMETASONA (Tab. 1: Glicocorticoides) (RIZZATTI-BARBOSA, ANDRADE 2014). Sugere-se a aplicação de uma ampola de 1 ml de DIPROSPAN[®] (solução injetável, que contém a associação de 5 mg de DIPROPIONATO DE BETAMETASONA e 2 mg de FOSFATO DISSÓDICO DE BETAMETASONA) por via intramuscular, em dose única que, além de propiciar o efeito anti-inflamatório em aproximadamente 7 dias, modula a resposta imune. A BETAMETASONA, diferente da HIDROCORTISONA e METILPREDNISOLONA,

possui alta atividade anti-inflamatória e ausência de efeitos mineralocorticoides. Contudo, como a meia-vida biológica é longa, apresenta acentuada propriedade de supressão do crescimento e da desmineralização óssea, não sendo indicada na terapia anti-inflamatória crônica (FUCHS, WANNMACHER 2017; RIZZATTI-BARBOSA, ANDRADE 2014). Nestes casos, dá-se preferência aos AINEs seletivos de COX-2 como a NIMESULIDA (Tab.1) por via oral, 100 mg a cada 12h, de 3 a 5 dias, que atenua o componente neurogênico dos distúrbios inflamatórios da ATM.

3. PERSPECTIVAS

Apesar de ser uma das dores orofaciais mais comumente presente na população, ainda há carência de conhecimento em relação ao diagnóstico. O ideal seria que todo cirurgião-dentista, independente da especialidade, conseguisse identificar de imediato a DTM, pois o sucesso dos tratamentos odontológicos e farmacológicos depende do diagnóstico prematuro.

É bem verdade que a busca por novas terapias complementares vem ganhando força. Um exemplo disso é a inclusão do laser de baixa potência ou LLLT (Abreviatura do termo em inglês: *Low Level Laser Therapy*) como instrumento terapêutico nas síndromes dolorosas de origem musculoesqueléticas. Contudo, a prioridade no tratamento das DTM é aliviar a dor do paciente. Procura-se eliminar as inflamações musculares e articulares, bem como, melhorar o limite dos movimentos da mandíbula, ainda que posteriormente seja necessária uma intervenção cirúrgica.

Em relação ao tratamento farmacológico, poucos candidatos mostraram-se eficazes nos RCT. Os compostos mais antigos e os novos, como os canabinoides recentemente liberados para comercialização no Brasil, precisam ser mais estudados por acadêmicos de odontologia, através dos programas de pesquisa básica para, então, caminharem para os ensaios clínicos.

Há muito a ser estudado. Os campos a serem explorados na área odontológica são incontáveis nos dias atuais. Vão desde o cultivo de células tronco extraídas de dentes de leite, que permitem explorar novos alvos terapêuticos, às impressoras 3D para criação de contenções fixas, modelos e guias cirúrgicos com o máximo de precisão e

eficiência. Desenvolvimentos futuros nesta área são promissores e devem fornecer avanços terapêuticos significativos já nas próximas duas décadas.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

- 1 AHMAD M, SCHIFFMAN EL. Temporomandibular joint disorders and orofacial pain. *Dent Clin N Am* 2016; 60: 105–124.
- 2 DURHAM J, NEWTON-JOHN T, ZAKTZEWSKA JM. Temporomandibular disorders. *BMJ* 2015; 12Th March 350: 1 - 9.
- 3 SCHIFFMAN E, OHRBACH R, TRUELOVE E, LOOK J, ANDERSON G, GOULET JP, LIST T, SVENSSON P, GONZALEZ Y, LOBBEZOO F, MICHELOTTI A, BROOKS SL, CEUSTERS W, DRANGSHOLT M, ETTLIN D, GAUL C, GOLDBERG LJ, HAYTHORNTHWAITE JA, HOLLENDER L, JENSEN R, JOHN MT, LAAT AD, LEEUW R, MAIXNER W, VAN DER MEULEN M, MURRAY GM, NIXDORF DR, PALLA S, PETERSSON A, PIONCHON P, SMITH B, VISSCHER CM, ZAKRZEWSKA J, DWORKIN S. Diagnostic criteria for temporomandibular disorders (DC/TMD) for clinical and research applications: recommendations of the international RDC/TMD consortium network and orofacial pain special interest group. *J Oral Facial Pain Headache* 2014; 28(1): 6 – 27.
- 4 ZAKRZEWSKA JM, JENSEN TS. History of facial pain diagnosis. *Cephalgia* 2017; 37(7): 604–608.
- 5 COSTEN JB. A syndrome of ear and sinus symptoms dependent upon disturbed function of the temporomandibular joint. *Annals Rhinology Laryngology* 1934; 43: 1 – 15.
- 6 DWORKIN SF, LERESCHE L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: Review, criteria, examinations and specifications, critique. *J Craniomandib Disord* 1992; 6: 301 – 55.
- 7 GREENE CS, LASKIN DM (editores). Controle das DTM: unindo os avanços em pesquisa ao tratamento clínico. 1ª ed. São Paulo: Quintessence. 2014. pp. 3-193.
- 8 BALASUBRAMANIAM R, KLASSER GD, CISTULLI PA, LAVIGNE GJ. The Link between Sleep Bruxism, Sleep Disordered Breathing and Temporomandibular Disorders: An Evidence-based Review. *J Dental Sleep Medicine* 2014; 1(1): 27-37.
- 9 KLASSER GD, BASSIUR J, DE LEEUW R. Differences in reported medical conditions between myogenous and arthrogenous TMD patients and its relevance to the general practitioner. *Quintessence Int* 2014; 45 (2): 157-67.
- 10 RIZZATTI-BARBOSA CM, ANDRADE ED. Uso de medicamentos no tratamento das disfunções temporomandibulares. In: Terapêutica Medicamentosa em Odontologia. Eduardo Dias de Andrade (organizador). 3ed. São Paulo: Artes Médicas. 2014. pp. 149 - 154. E-Book. ISBN 978-85-367-0214-8.
- 11 ALMEIDA AM, FONSECA J, FÉLIX S. Dor orofacial e disfunções temporomandibulares: tratamento farmacológico. 1ª ed. Portugal: Sociedade Portuguesa de Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial. 2016: pp. 1 - 116. E-Book. ISBN 978-989-20-6409-3.

- 12 FUCHS FD, WANNMACHER L. Farmacologia Clínica e Terapêutica. 5ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan. 2017. *VitalBook file. E-Book*. ISBN 978-85-277-3131-7.
- 13 OLIVEIRA MAP, PARENTE RCM. Entendendo Ensaios Clínicos Randomizados. *Bras. J. Video-Sur* 2010; 3 (4): 176-180.
- 14 DE LA TORRE CANALES G, CÂMARA-SOUZA MB, DO AMARAL CF, GARCIA RC, MANFREDINI D. Is there enough evidence to use botulinum toxin injections for bruxism management? A systematic literature review. *Clin Oral Investig* 2017; 21(3): 727-734.
- 15 HÄGGMAN-HENRIKSON B, ALSTERGREN P, DAVIDSON T, HÖGESTÄTT ED, ÖSTLUND P, TRANÆUS S, VITOLS S, LIST T. Pharmacological treatment of orofacial pain - Health Technology Assessment including a systematic review with network meta-analysis. *J Oral Rehabil* 2017; 27 jun. doi: 10.1111/joor. 12539. [Epub ahead of print].
- 16 FRAGA BP, SANTOS EB, FRAGA TP, MACIEIRA JC, FARIAS-NETO JP, QUINTANS JÚNIOR LJ, BONJARDIM LR. Fibromialgia e disfunção temporomandibular: uma revisão de literatura. *RSBO* 2011; 8(1): 89-96.
- 17 AZZI L, CROVERI F, PASINA L, PORRINI M, VINCI R, MANFREDINI M, TETTAMANTI L, TAGLIABUE A, SILVESTRE-RANGIL J, SPADARI F. A burning therapy for burning mouth syndrome: preliminary results with the administration of topical capsaicin. *J Biol Regul Homeost Agents* 2017; 31(2 Suppl 1): 89-95.
- 18 DE BONT LGB, STEGENGA B. Pathology of temporomandibular joint internal derangement and osteoarthritis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1993; 22:71-74.
- 19 TA LE, DIONNE RA. Treatment of painful temporomandibular joints with a cyclooxygenase-2 inhibitor: A randomized placebo-controlled comparison of celecoxib to naproxeno. *Pain* 2004; 111: 13 -21.
- 20 BORG-STEIN J, LACCARINO MA. Myofascial pain syndrome treatments. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2014; 25 (2): 357 - 374.